

RESEARCH UPDATE

양성자펌프억제제 장기 사용에 따른 부작용

정다현

연세대학교 의과대학 내과학교실

Association of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors with Mortality

Da Hyun Jung

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Association of Proton Pump Inhibitor Use with All-cause and Cause-specific Mortality (*Gastroenterology* 2022;163:852-861.e2)

요약: 근래 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 장기 복용에 따른 사망률에 대한 연구가 보고되었다.¹ 본 연구는 수정된 시차적 접근 방법(modified lag-time approach)을 사용하여 PPI와 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)과 원인별 사망률(cause-specific mortality)의 연관성을 분석하였다. 미국에서 진행되고 있는 2개의 전향적 대규모 코호트에서 수집한 데이터를 분석하였으며 한 개는 1976년에 30세에서 55세 사이의 121,700명의 여성 간호사가 모집된 Nurses' Health Study²와 다른 하나는 1986년에 40세부터 75세까지 51,529명의 남자 보건 전문가가 등록된 Health Professionals Follow-up Study³이다. 2개의 코호트 모두 등록된 대상자에게 2년마다 설문지를 우편으로 보내서 다양한 생활 습관, 약물 복용력, 병력 등을 조사하였다. 본 연구를 위해 2004년에 수집된 코호트 자료를 기준선으로 분석하였고, 추적 관찰이 시작되기 전에 PPI를 복용하였거나 위식도 역류 질환, 바렛 식도, 소화성 궤양, 위장관 출혈과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자는 배제하였다. 최종적으로 50,156명의 여자와 21,731명의 남자를 대상으로 분석하였다. PPI 복용에 대한 정보는 2년마다 설문지를 통해 수집되었는데, PPI의 종류나 용량, 복용법에 대해서는 조사하지 않았다. PPI 복용력은 2004년부터

최근까지 복용한 것을 합산하여 계산하였으며, 복용하지 않은 경우, 1-2년, 3-4년, 5-6년, 7년 이상으로 나누어 분석하였고, 민감도 분석을 위해 히스타민 길항제(H₂ receptor antagonist, H2RA) 복용력도 같이 조사하였다. 사망 여부와 원인은 사망 진단서나 진료 기록부를 이용하여 조사하였으며 국제질병 분류(the International Classification of Diseases, 8th Revision [ICD-8])을 이용하여 암, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 소화기 질환, 신장 질환, 신경 질환, 감염 질환으로 나누어 분석하였다. 그리고 암에 의한 사망의 경우 폐암, 상부위장관암, 대장직장암, 혈액암, 유방암, 난소암으로 나누어 분석하였다. 본 연구에서는 역인과관계(protopathic bias)를 줄이고자 수정된 시차적 접근 방법을 사용하였는데, index date 이전의 기간을 PPI 복용력에서 제외하는 대신에 PPI 복용력을 평가할 때 각 설문 주기 이전의 기간을 제외하였다. 즉, 예를 들어 2년의 lag time을 수정된 시차적 접근 방법에 적용하였을 때 2004년의 자료를 바탕으로 2006년 이후부터 발생한 사망률을 분석하였고, 4년의 기간을 적용하면 2008년 이후에 발생한 사망률을 분석하였다. 그 결과 총 71,887명의 대상자가 분석 대상에 포함되었고, 13.8년간 추적 관찰하였다. 그중 22,125명의 사망이 발생하였으며 그중 4,592명이 암으로 사망하였고, 5,404명은

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정다현, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Da Hyun Jung, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1934, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: JUNGDH@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6668-3113>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

심혈관 질환으로 사망하였다. 코호트 대상자 중 PPI는 여자가 10,998명(21.9%), 남자의 경우 2,945명(13.6%)에서 복용하였다. PPI 복용력이 있는 경우 암, 심혈관 질환 및 다른 내과적 질환을 동반하는 경우가 더 많았다. 그리고 PPI를 복용하지 않은 사람에 비해 PPI 복용력이 있는 경우 다른 교란변수를 보정하였을 때 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)이 더 높았다(HR, 1.19; 95% CI, 1.13-1.24). 마찬가지로 원인별 사망률(cause-specific mortality) 또한 증가하였는데, 암에 의한 사망률(HR, 1.30; 95% CI, 1.17-1.44), 심혈관 질환(HR, 1.13; 95% CI, 1.02-1.26), 호흡기 질환(HR, 1.32; 95% CI, 1.12-1.56), 소화기 질환(HR, 1.50; 95% CI, 1.10-2.05)과 신장 질환(HR, 2.09; 95% CI, 1.50-2.90)에서 원인별 사망률이 증가하였다. 하지만, 신경 질환(HR, 1.01; 95% CI, 0.88-1.16)과 감염 질환(HR, 1.31; 95% CI, 0.96-1.78)에서는 사망률은 증가하지 않았다. 수정된 시차적 접근법을 적용한 경우 PPI 복용력과 사망률의 연관성은 전반적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 6년의 시차적 접근법을 적용하였을 때 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)은 HR, 1.04 (95% CI, 0.97-1.11)로 감소하였고, 세부적으로 살펴보면 암에 의한 사망률(HR, 1.07; 95% CI, 0.89-1.28), 심혈관 질환(HR, 0.94; 95% CI, 0.81-1.10), 호흡기 질환(HR, 1.20; 95% CI, 0.95-1.50), 소화기 질환(HR, 1.38; 95% CI, 0.88-2.18)에서 원인별 사망률(cause-specific mortality) 각각 6년의 시차적 접근법을 적용하지 않았을 때 보다 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 PPI 복용력과 신장 질환에 의한 사망률의 연관성은 감소하지 않은 것을 알 수 있었다(HR, 2.45; 95% CI, 1.59-3.78). PPI 복용 기간과 사망률을 분석하였을 때에는 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality), 암, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 소화기 질환으로 인한 원인별 사망률(cause-specific mortality)은 PPI를 1-2년 복용하였을 때 가장 높은 HR을 보였고, PPI 복용 기간이 길수록 더 높은 HR를 보이지는 않았다. 하지만 7년 이상 PPI를 복용한 경우 신장 질환으로 인한 사망률(HR, 2.42; 95% CI, 1.23-4.77)은 1-2년(HR, 1.68; 95% CI, 1.19-2.38) 복용한 경우보다 더 높았다. 민감도 분석을 진행하였고, H2RA에 비해 PPI를 복용한 경우 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)과 원인별 사망률(cause-specific mortality)이 더 높았지만, 시차적 접근법을 적용하여 재분석하였을 때에는 점차 그 연관성은 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

해설: PPI는 위산 분비를 억제하여 위산으로 인한 위장 질환을 치료하고 스트레스성 궤양을 예방하는 데 자주 사용되고 있고 따라서 지난 수십 년 동안 PPI 사용은 지속적으로 증가하고 있다.⁴ 하지만, PPI의 장기 복용에 따른 부작용에 대한 우려 역시 커지고 있어,⁵ PPI의 부작용에 대한 연구가 끊임없

이 진행이 되고 있고, 일부 연구에서는 사망과의 연관성을 보고하였지만 대부분 관찰 연구로 상대위험도(RR)가 높지 않다.⁶⁻¹⁰ 특히 PPI 장기부작용에 대한 연구에서는 역인과관계(protopathic bias)를 낮추는 것이 중요한데 역인과관계(protopathic bias)의 정의는 질병이 진단되기 전 초기 증상에 대해 약제를 처방한 다음 결국 질병이 진단될 때 질병을 일으키는 것으로 해석하는 것을 말한다.¹¹ PPI와 사망률의 연관성을 분석한 연구의 경우 동반 질환으로 인한 상부위장 증상에 대해 PPI를 복용하는 경우가 많은데, 결과적으로 동반 질환으로 사망하는 경우를 PPI 복용으로 인한 것으로 해석하는 경우가 발생할 수 있다. 따라서, 무작위 대조 연구를 시행하는 것이 이러한 역인과관계(protopathic bias)를 낮출 수 있는 이상적인 연구 디자인이지만 윤리적 문제, 표본 크기, 비용 및 추적 기간 때문에 현실적으로 진행하기가 어렵다. 따라서 본 연구에서는 이러한 역인과관계(protopathic bias)를 낮추고자 지연 시간(lag-time)을 노출 정의에 통합하여 데이터를 분석하였다. 이러한 시차적 접근 방법을 적용하면 사망 전 동반 질환으로 인해 복용한 PPI 복용력은 제외된 기간에 포함되므로 역인과관계(protopathic bias)를 낮출 수 있다. 본 연구에서도 PPI를 복용하는 경우 모든 원인에 의한 사망률과 암, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 소화기 질환, 신장 질환을 포함한 원인별 사망률을 높였다. 하지만, lag-time을 적용하였을 때 증가한 사망률이 감소하는 것을 확인할 수 있었고, PPI 복용 기간이 증가하여도 사망률이 증가하지 않는 것을 알 수 있었다. 따라서 본 연구는 PPI 복용력과 사망률 사이에 연관성이 없음을 보고한 연구라고 할 수 있다. 하지만 신장 질환의 경우 lag-time을 적용하였음에도 불구하고 사망률이 감소하지 않았는데, 이는 잠재적인 교란변수(confounder)에 대한 데이터가 매우 부족하기 때문에 해석하는 데 주의가 필요하다. 기존에도 PPI 복용력과 사망률 사이에 연관성이 없음을 보고한 무작위 대조 연구가 1개,¹² 몇 개의 관찰 연구가 있었다.^{13,14} 하지만 무작위 대조 연구의 경우 대상자가 심혈관 질환을 동반한 경우로 한정되어 있고, 2개의 관찰 연구는 원인별 사망률은 분석하지 않았거나 역인과관계(protopathic bias)를 고려하지 않아 한계가 있다. 본 연구에서 PPI 복용 기간이 2년 미만일 경우 가장 높은 사망률을 보였고, 복용 기간이 증가할수록 사망률의 HR이 감소한 것을 알 수 있었는데, 이는 위장관 증상이 많이 발생하는 암이나 예방적으로 PPI를 많이 복용하는 심혈관 질환에서도 같은 결과를 보이는 것을 알 수 있어 PPI와 사망률의 연관성을 분석하는 연구에서 역인과관계(protopathic bias)를 고려하는 것이 매우 중요함을 알 수 있다. 신장 질환의 경우 lag-time을 적용하였음에도 불구하고 PPI 복용력과 사망률 사이에 연관성을 보이고, 복용 기간이 증가함에 따라 사망률이 증가한 것을 알 수 있었다.

하지만, 본 코호트에서 수집된 신장 질환에 대한 정보가 매우 부족하고, 신장 질환과 연관된 교란변수를 충분히 보정하지 못하였기 때문에 해석에 주의를 요한다. 이전 연구에서는 PPI 복용력과 신장 질환의 연관성을 보고한 경우가 많았지만,¹⁵⁻¹⁷ 원인, 결과 관계를 밝히지는 못하였기 때문에 PPI 복용력과 신장 질환에 대해서는 추가적인 잘 계획된 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구는 10년 이상 추적 관찰한 대규모 코호트를 바탕으로 역인과관계(protopathic bias)를 낮출 수 있었고, H2RA를 이용한 민감도 분석을 시행하여 이전의 PPI 복용력과 사망률을 비교한 많은 기존 연구에 비해 잘 계획된 분석을 시행하여 데이터를 제시하였다고 볼 수 있다.

결론적으로 PPI 장기 부작용에 대한 연구가 많이 시행되고 있고 연관성에 대한 결과도 계속적으로 보고되고 있지만, 아직까지 원인 결과를 뚜렷히 밝힌 연구는 없기 때문에 정확한 적응증을 가지고 필요한 경우 PPI를 복용하는 경우에는 부작용에 대한 우려로 부적절하게 약제를 중단해서는 안 되고 최소 유효용량으로 지속적인 치료를 받는 것이 중요하다고 할 수 있겠다.

REFERENCES

- Lo CH, Ni P, Yan Y, et al. Association of proton pump inhibitor use with all-cause and cause-specific mortality. *Gastroenterology* 2022;163:852-861.e2.
- Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49-62.
- Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338:464-468.
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
- Lanas-Gimeno A, Hijos G, Lanas Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:1043-1053.
- Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One* 2015;10:e0124653.
- Wang X, Liu Q, Halfdanarson ÓÖ, et al. Proton pump inhibitors and survival in patients with colorectal cancer: a Swedish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2021;125:893-900.
- Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, et al. Proton-pump inhibitors and long-term risk of community-acquired pneumonia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1332-1338.
- Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton pump inhibitors are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2019;70:640-649.
- Douwes RM, Gomes-Neto AW, Eisenga MF, et al. The association between use of proton-pump inhibitors and excess mortality after kidney transplantation: a cohort study. *PLoS Med* 2020;17:e1003140.
- Tamim H, Monfared AA, LeLorier J. Application of lag-time into exposure definitions to control for protopathic bias. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:250-258.
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682-691.e2.
- Baik SH, Fung KW, McDonald CJ. The mortality risk of proton pump inhibitors in 1.9 million US seniors: an extended cox survival analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e671-e681.
- He Q, Xia B, Meng W, et al. No associations between regular use of proton pump inhibitors and risk of all-cause and cause-specific mortality: a population-based cohort of 0.44 million participants. *Am J Gastroenterol* 2021;116:2286-2291.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-246.
- Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology* 2017;153:702-710.
- Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91:1482-1494.